

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-053617

(43)Date of publication of application : 22.02.2000

(51)Int.Cl.

C07C205/57  
C07B 63/02  
C07C201/16  
C07C227/40  
C07C227/42  
C07C229/54  
C07C229/56  
C07D213/80  
C07D213/803

(21)Application number : 10-225681

(71)Applicant : TAMA KAGAKU KOGYO KK

(22)Date of filing : 10.08.1998

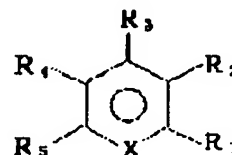
(72)Inventor : NOBUSHIMA HIROFUMI

## (54) SEPARATION OF CARBOXYLIC ACID ISOMER MIXTURE

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a method for isolating carboxylic acid components, respectively, constituting a carboxylic acid isomer mixture comprising a pyridine carboxylic acid isomer mixture or an aromatic carboxylic acid isomer mixture by a simple method without giving wastes.

**SOLUTION:** This method for separating a carboxylic acid isomer mixture comprises converting a known amount of a pyridine carboxylic acid isomer mixture or aromatic carboxylic acid mixture represented by general formula (1) (X is N or C-R6; one of R1-R5 and R6 is a carboxyl group, and the others are each independently hydrogen, a halogen, hydroxyl group, nitro group, amino group, carbamoyl group, cyano group, formyl group, an alkyl group, an alkoxy group, an alkylamino group, acetyl group, acetoxyl group, acetamino group, sulfamoyl group, sulfonyl group or phenyl group; the meanings of X and R1-R6 are different from each other) into the corresponding alkali metal salt mixture, mixing the alkali metal salt mixture with an acid in an amount necessary for neutralizing a carboxylate salt first reaching a neutralization final point among the carboxylate salts constituting the carboxylic acid alkali metal salt mixture, when neutralized with the acid, crystallizing, depositing and separating the neutralized carboxylate salt as the free carboxylic acid, and subsequently, if necessary, repeating the operation.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-53617

(P2000-53617A)

(43) 公開日 平成12年2月22日 (2000.2.22)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
C 0 7 C 205/57		C 0 7 C 205/57	4 C 0 5 5
C 0 7 B 63/02		C 0 7 B 63/02	C 4 H 0 0 6
C 0 7 C 201/16		C 0 7 C 201/16	
227/40		227/40	
227/42		227/42	

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-225681

(22) 出願日 平成10年8月10日 (1998.8.10)

(71) 出願人 595137941

タマ化学工業株式会社

埼玉県八潮市新町29番地

(72) 発明者 延嶋 浩文

千葉県流山市富士見台2-5-4

(74) 代理人 100091731

弁理士 高木 千嘉 (外1名)

Fターム (参考) 4C055 AA01 BA02 BA13 CA02 CA57

DA01 FA41

4H006 AA02 AD15 BA02 BA29 BA32

BB31 BC10 BC17 BE10 BE11

BE12 BE13 BS30 BS70

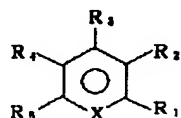
(54) 【発明の名称】 カルボン酸異性体混合物の分離方法

(57) 【要約】

【課題】 ビリジンカルボン酸異性体混合物または芳香族カルボン酸異性体混合物の分離方法の提供。

【解決手段】 次の一般式(1)

【化1】



(1)

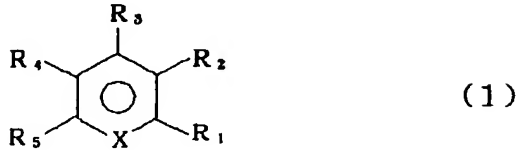
(式中、XはNまたはC-R<sub>6</sub>を示し、R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>の1つはカルボキシル基で、他はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル基、ニトロ基、アミノ基、カルバモイル基、シアノ基、ホルミル基、アルキル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アセチル基、アセトキシ基、アセトアミノ基、スルファモイル基、スルホニル基またはフェニル基を示す)で示され、この一般式中のXおよびR<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>の意義を異にする既知量のビリジンカルボン酸異性体混合物または芳香族カルボン酸異性体混合物を対応するそのアルカリ金属塩混合物に変換し、このカルボン酸アルカリ金属塩混合物を構成する

カルボン酸塩のうちで酸によって中和したときに最初に中和終点に達するカルボン酸塩を中和するのに必要な量の酸を加えて、これを遊離のカルボン酸として結晶化させて析出分離し、必要によりこの操作を繰り返すカルボン酸異性体混合物の分離方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)

【化1】



(式中、XはNまたはC-R<sub>6</sub>を示し、R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>の1つはカルボキシル基で、他はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル基、ニトロ基、アミノ基、カルバモイル基、シアノ基、ホルミル基、アルキル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アセチル基、アセトキシ基、アセトアミノ基、スルファモイル基、スルホニル基またはフェニル基を示す)で示され、そしてこの一般式中のXおよびR<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>の意義を異にした既知量の2種またはそれ以上のカルボン酸異性体混合物からこの混合物を構成するそれぞれのカルボン酸の異性体を分離するに当たり、

このカルボン酸異性体混合物を対応するカルボン酸アルカリ金属塩混合物に変換し、このカルボン酸アルカリ金属塩混合物の水溶液中に、このカルボン酸アルカリ金属塩混合物を構成するカルボン酸塩のうちで酸によって中和したときに最初に中和終点に達するカルボン酸塩を中和するのに必要な量の酸を加えて、これを遊離のカルボン酸として結晶化させて析出分離し、カルボン酸異性体混合物が3種以上の異性体混合物である場合には、残りのカルボン酸アルカリ金属塩混合物の水溶液について構成するカルボン酸塩のうちで酸によって中和したときに次に中和終点に達するカルボン酸塩を中和するのに必要な量の酸を加えてこれを遊離のカルボン酸として結晶化させて析出分離し、そして必要によって上記固液分離によって得られた残りのカルボン酸金属塩水溶液にこれを中和するのに必要な量の酸を加えてこれを遊離のカルボン酸として結晶化させて析出分離させることから成る、カルボン酸混合物の分離方法。

【請求項2】 カルボン酸異性体混合物をカルボン酸アルカリ金属塩混合物に変換するのに用いられるアルカリ金属化合物は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムから選ばれるアルカリ金属水酸化物またはアルカリ金属炭酸塩であり、カルボン酸塩を中和するのに用いられる酸は、硫酸、塩酸、硝酸、リン酸、硼酸から選ばれる無機酸、またはギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸から選ばれる有機酸である請求項1記載の方法。

【請求項3】 カルボン酸異性体混合物はその構成成分のカルボン酸が既知の量であって、このカルボン酸異性

体混合物をカルボン酸アルカリ金属塩混合物に変換したものについての、このカルボン酸アルカリ金属塩混合物を構成するカルボン酸アルカリ金属塩のそれぞれを中和するのに必要な酸の量はこの予め既知のカルボン酸量から求められたものである請求項1記載の方法。

【請求項4】 カルボン酸アルカリ金属塩混合物の中和を有機酸で行う請求項1~3記載の方法。

【請求項5】 カルボン酸アルカリ金属塩混合物の中和をはじめに中和には不十分な量の無機酸で行い、ついで有機酸で中和を完結させる請求項1~3記載の方法。

【請求項6】 カルボン酸異性体混合物が、ビリジンカルボン酸異性体混合物である請求項1~5記載の方法。

【請求項7】 カルボン酸異性体混合物が、芳香族カルボン酸異性体混合物である請求項1~5記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ビリジンまたは芳香族カルボン酸の異性体混合物を混合物を構成するカルボン酸単体に分離する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】ビリジンカルボン酸類および芳香族カルボン酸類はビリジンもしくはビリジン誘導体またはベンゼンもしくはベンゼン誘導体のビリジン環またはベンゼン環に置換基を導入して多くは製造されるが、このビリジン環またはベンゼン環への置換基の導入に当たっては、多くの場合目的とするビリジンカルボン酸または芳香族カルボン酸の他に異性体が副生し、これらを除いて目的とするビリジンカルボン酸または芳香族カルボン酸を単離精製することが必要である。しかしながらこれらの異性体は多くの場合に目的とするビリジンカルボン酸または芳香族カルボン酸とはその物理的または化学的特徴が極めて近似しているためにその単離精製は困難な場合が多い。

【0003】そして上記したようにして製造されたビリジンカルボン酸または芳香族カルボン酸異性体混合物を単離精製する従来の技術としては、混合物そのものの溶媒再結晶方法や、予め調製した有機塩基混合物の溶媒に対する溶解度差を利用して固液分離する方法が知られている。しかし、溶媒再結晶方法では多くの場合固液分離した母液には不要の異性体と共に所望の異性体を含む場合が多いにもかかわらず、ここからの所望の異性体の単離は通常困難であり母液は廃棄されることになる。したがって、単離できなかった母液中のカルボン酸は利用されることはない。また有機塩基生成による異性体分離は、塩生成に使用した有機塩基と目的物との分離・遊離カルボン酸に混入したアミン除去等の煩雑な操作が必要となる。

【0004】また副生した異性体も有用な化合物であることが多々あり、それぞれの異性体が精製単離される技術の開発が求められてきたところである。例えばビリジ

ンカルボン酸類の一つである 2-クロロニコチン酸を合成する方法として、オキシ塩化リンの存在下でニコチン酸アミド N-オキシドに五塩化リンを反応させて 2-クロルー 3-シアノピリジンを得てこれを加水分解する方法 (J. Org. Chem. Vol. 19, pp. 1633-1636, 1954)、3-シアノピリジン N-オキシドとオキシ塩化リンとを反応させて 2-クロルー 3-シアノピリジンを得てこれを加水分解する方法 (特公昭 63-2262 号)、ニコチン酸 N-オキシドとオキシ塩化リンとを反応させて 2-クロルーニコチン酸クロライドを得てこれを加水分解する方法 (東ドイツ特許第 80209 号) 等が知られているが、これらの反応はいずれも 6-クロロニコチン酸を副生し異性体の分離が必要となる。一方、6-クロロニコチン酸も医薬、農業の製造中間体として有用な化合物であり、有効に単離されることが望まれる。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 上記した所から、ピリジンカルボン酸または芳香族カルボン酸を製造する場合に、反応によって生成した目的化合物を効率的に単離することと、目的化合物以外に副生した化合物をも有効に単離してこれを利用可能とすることは、資源の有効利用と廃棄物の減少に伴う環境保護の観点からも望まれる所である。したがって、かかるピリジンカルボン酸異性体混合物または芳香族カルボン酸異性体混合物から、簡単な方法でしかも廃棄物を伴うことなく、カルボン酸異性体混合物を構成するそれぞれのカルボン酸成分を単離する技術的手段の解明が求められている。

【0006】

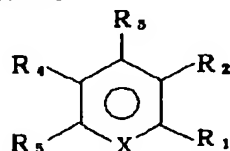
【課題を解決するための手段】 本発明者らは上記した課題を解明するために鋭意研究の結果、ピリジンカルボン酸異性体混合物または芳香族カルボン酸異性体混合物をそのアルカリ金属塩に変換して得られるピリジンカルボン酸アルカリ金属塩混合物、または芳香族カルボン酸アルカリ金属塩混合物は、これらを水溶液中で酸で中和するときには、これらの混合物を構成するカルボン酸塩のうちで酸によって中和したときに最初に中和終点に達するカルボン酸塩を中和するのに必要な量の酸を加えると、このカルボン酸塩のみが選択的に全量中和され、残りのカルボン酸塩は中和されないで塩の状態のまま残ることと、このようにして中和されて遊離酸に変換されたカルボン酸は、水溶性を失って析出分離することから、これをきわめて容易に取り出すことができ、かくしてカルボン酸異性体混合物から上記特定のカルボン酸を分別し得ることを見いだして本発明を完成させたのである。

【0007】 そしてこの操作と同様の操作を第一のカルボン酸を分別した残りの母液に適用すると第二のカルボン酸を分別することが出来、そしてこの第二のカルボン酸を分別した残りの母液に同様の操作を適用すると第三のカルボン酸を分別することが出来、必要によりこの操作を複数のカルボン酸異性体混合物を分別したい場合に

段階的に適用可能であることを見出したのである。

【0008】 すなわち本発明は、次の一般式 (1)

【化 2】



(1)

10 (式中、XはNまたはC-R<sub>5</sub>を示し、R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>およびR<sub>5</sub>の1つはカルボキシル基で、他はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル基、ニトロ基、アミノ基、カルバモイル基、シアノ基、ホルミル基、アルキル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アセチル基、アセトキシ基、アセトアミノ基、スルファモイル基、スルホニル基またはフェニル基を示す) で示され、そしてこの一般式中のXおよびR<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>の意義を異にした既知量の2種またはそれ以上のピリジンカルボン酸異性体混合物、または芳香族カルボン酸異性体混合物からこの混合物を構成するそれぞれのピリジンカルボン酸の異性体

20 または芳香族カルボン酸の異性体を分離するに当たり、このカルボン酸異性体混合物を対応するカルボン酸アルカリ金属塩混合物に変換し、このカルボン酸アルカリ金属塩混合物の水溶液中に、このカルボン酸アルカリ金属塩混合物を構成するカルボン酸塩のうちで酸によって中和したときに最初に中和終点に達するカルボン酸塩を中和するのに必要な量の酸を加えて、これを遊離のカルボン酸として結晶化させて析出分離し、カルボン酸異性体混合物が3種以上の混合物である場合には、残りのカルボン酸アルカリ金属塩混合物の水溶液について構成するカルボン酸塩のうちで酸によって中和したときに次に中和終点に達するカルボン酸塩を中和するのに必要な量の酸を加えてこれを遊離のカルボン酸として結晶化させて析出分離し、そして必要によって上記固液分離によって得られた残りのカルボン酸金属塩水溶液にこれを中和するのに必要な量の酸を加えてこれを遊離のカルボン酸として結晶化させて析出分離させることから成る、ピリジンカルボン酸異性体混合物または芳香族カルボン酸異性体混合物の分離方法に関するものである。

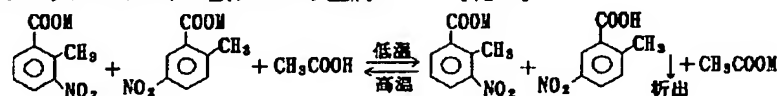
40 【0009】 本発明の方法において、ピリジンカルボン酸異性体混合物または芳香族カルボン酸異性体混合物をピリジンカルボン酸アルカリ金属塩混合物、または芳香族カルボン酸アルカリ金属塩混合物に変換するのに用いられるアルカリ金属化合物は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムから選ばれる少なくとも一種のアルカリ金属水酸化物またはアルカリ金属炭酸塩であり得る。

50 【0010】 このピリジンカルボン酸異性体混合物または芳香族カルボン酸異性体混合物のピリジンカルボン酸

アルカリ金属塩混合物、または芳香族カルボン酸アルカリ金属塩混合物への変換は、これらのカルボン酸異性体混合物と当量のアルカリ金属化合物とを反応させることで行われ、反応は無溶媒または溶媒中で行い得る。特に溶媒として水を用いることが好ましい。

【0011】本発明の方法において、ビリジンカルボン酸アルカリ金属塩混合物または芳香族カルボン酸アルカリ金属塩混合物を中和するのに用いられる酸は、硫酸、塩酸、硝酸、リン酸、硼酸から選ばれる無機酸、またはギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸から選ばれる有機酸であり得る。

【0012】本発明のビリジンカルボン酸アルカリ金属\*



(Mはアルカリ金属)

(2)

【0014】このビリジンカルボン酸アルカリ金属塩混合物または芳香族カルボン酸アルカリ金属塩混合物を中和する工程において最も重要な点は、ビリジンカルボン酸アルカリ金属塩混合物または芳香族カルボン酸アルカリ金属塩混合物の水溶液中に、このカルボン酸アルカリ金属塩混合物を構成するカルボン酸塩のうちで酸によって中和したときに最初に中和終点に達するカルボン酸塩を中和するのに必要な量の酸を加えることにある。このようにすることにより、正確に酸によって中和したときに最初に中和終点に達するカルボン酸塩のみが中和され、他のカルボン酸塩は中和されることなく母液中にとどまるのである。

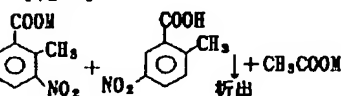
【0015】したがって本発明においては、中和したときに最初に中和終点に達するカルボン酸塩の量を予め正確に把握することが必要で、このためにカルボン酸異性体混合物は本発明の方法による処理に先立ってカルボン酸の種類と量とが特定されなければならない。そしてこのカルボン酸の種類と量の特定のためには、カルボン酸異性体混合物について公知の分析手段、または分析手段の組み合わせ、例えば、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、ガスクロマトグラフィー、中和滴定などの手段が用いられ、これによってカルボン酸塩混合物に中和のために加えられる酸の量が決定される。そしてこのようにして決定された量の酸をカルボン酸塩混合物に加えることによって中和によって最初に中和終点に達するカルボン酸塩のみが中和されて遊離のカルボン酸となり、母液のカルボン酸塩水溶液から析出分離することになる。

【0016】本発明の方法で分離可能なビリジンカルボン酸異性体混合物には、ピコリン酸、ニコチン酸、イソ

\*塩混合物または芳香族カルボン酸アルカリ金属塩混合物を中和する工程においては、有機酸を用いて中和することが好ましいが、はじめに中和を不十分な量の無機酸で行い、ついで有機酸で中和を完結させること、またはこの逆の操作を行うことも出来る。特に有機酸を用いた場合は温度により緩衝平衡が成り立ち、先に析出するビリジンカルボン酸類または芳香族カルボン酸類の結晶は再結晶効果により高純度結晶が得られやすい。

【0013】例えば3-ニトロ-2-メチル安息香酸と5-ニトロ-2-メチル安息香酸の混合物の場合、混合物をアルカリ金属塩とし5-ニトロ-2-メチル安息香酸と当量の酢酸を加えると以下に示す平衡式(2)が成り立つ。

【化3】



(Mはアルカリ金属)

(2)

ニコチン酸の何れかの骨格を有し、そして一つ以上の核置換基を有する位置異性体混合物であって水とは反応性がないもの、例えば、2-クロルニコチン酸と6-クロルニコチン酸の混合物、2-ヒドロキシニコチン酸と6-ヒドロキシニコチン酸の混合物、3-ヒドロキシニコチン酸と6-ヒドロキシニコチン酸の混合物などが挙げられる。

【0017】また本発明の方法で分離可能な芳香族カルボン酸異性体混合物には、安息香酸骨格を有しそして一つ以上の核置換基を有する位置異性体混合物であって水とは反応性がないもの、例えば、2-メチル安息香酸と4-メチル安息香酸の混合物、2-アミノ安息香酸と4-アミノ安息香酸の混合物、2-ブromo安息香酸と4-ブromo安息香酸の混合物、2-クロロ安息香酸と4-クロロ安息香酸の混合物、2-ヒドロキシ安息香酸と4-ヒドロキシ安息香酸の混合物、3-アミノ-2-メチル安息香酸と5-アミノ-2-メチル安息香酸の混合物、3-ニトロ-2-メチル安息香酸と5-ニトロ-2-メチル安息香酸の混合物、3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸と5-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸の混合物などが挙げられる。

【0018】本発明の方法では、操作温度範囲には特に制限はないけれども、水溶媒中での操作であることから、水の沸点点から下で氷点から上の範囲の温度が選ばれる。

【0019】

【実施例】次に本発明を実施例によって更に詳細に説明するが、これらの実施例は本発明を単に説明するために述べるもので本発明がこれらに限定されるものと解してはならない。

## 【0020】実施例1

水220.0gに攪拌下、水酸化ナトリウム20.5g、2-クロルニコチン酸29.7g、6-クロルニコチン酸51.0gを加え溶解した。この溶液を60℃に昇温し、36%塩酸31.5gを加え析出した結晶を20℃で濾別し、水50mlで洗浄し、得られた結晶を105℃で2時間乾燥し6-クロルニコチン酸45.7g(回収率89.6%)を得た。得られた結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、6-クロルニコチン酸の純度は99.6%であった。

## 【0021】実施例2

実施例1の母液を攪拌下60℃に昇温し、36%塩酸19.5gを加えpH2.0とし、析出した結晶を10℃で濾別し、水40mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、2-クロルニコチン酸の粗結晶34.0gを得た。高速クロマトグラフ分析した結果、2-クロルニコチン酸含量85.9%、6-クロルニコチン酸含量14.1%であった。実施例1の仕込み量より、2-クロルニコチン酸回収率98.3%、6-クロルニコチン酸回収率9.8%であった。イソプロピルアルコール134.0gに水30.8g、上で得られた2-クロルニコチン酸の粗結晶30.8gを攪拌下に加え、65℃まで昇温させて結晶を溶解させた。ついで5℃まで冷却し析出した結晶を濾別し、80%(w/w)イソプロピルアルコール水20mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し2-クロルニコチン酸20.4g(回収率77.1%)を得た。結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、この2-クロルニコチン酸純度は99.7%であることが分かった。

## 【0022】実施例3

水148.6gに攪拌下、3-ニトロ-2-メチル安息香酸9.0g、5-ニトロ-2-メチル安息香酸13.0g、水酸化ナトリウム4.9gを加え80℃に昇温して溶解した。80℃で酢酸4.8gを加え、徐々に冷却すると70℃で結晶が析出してきた。さらに冷却晶析し0℃で1時間熟成後、析出した結晶を濾過し、水10mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、5-ニトロ-2-メチル安息香酸の結晶10.8g(回収率83.1%)を得た。結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、この5-ニトロ-2-メチル安息香酸は純度99.7%であることが分かった。

## 【0023】実施例4

実施例3の母液を攪拌下60℃に昇温し、36%塩酸4.6gを加えて酸析し0℃まで冷却して析出した結晶を濾別し、水10mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、3-ニトロ-2-メチル安息香酸の粗結晶11.1gを得た。高速液体クロマトグラフ分析した結果、3-ニトロ-2-メチル安息香酸含量81.1%、5-ニトロ-2-メチル安息香酸含量18.9%であった。実施例3の仕込み量より、3-ニトロ-2-

メチル安息香酸回収率100%、5-ニトロ-2-メチル安息香酸回収率16.1%であった。水40.0gにメチルアルコール30.0g、上で得られた3-ニトロ-2-メチル安息香酸の粗結晶10.0gを攪拌下に加え、60℃まで昇温させて結晶を溶解させた。ついで10℃まで冷却し析出した結晶を濾別し、40%(w/w)メチルアルコール水10mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、3-ニトロ-2-メチル安息香酸6.8g(回収率83.8%)を得た。結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、この3-ニトロ-2-メチル安息香酸の純度は99.7%であることが分かった。

## 【0024】実施例5

水100.0gに攪拌下、3-アミノ-2-メチル安息香酸10.0g、5-アミノ-2-メチル安息香酸10.0g、水酸化ナトリウム5.3gを加え80℃に昇温して溶解した。80℃で酢酸4.3gを加え、0℃まで冷却晶析し1時間熟成後、析出した結晶を濾過し、水10mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、5-アミノ-2-メチル安息香酸の結晶9.0g(回収率90.0%)を得た。結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、この5-アミノ-2-メチル安息香酸は純度99.7%であることが分かった。

## 【0025】実施例6

実施例5の母液を攪拌下60℃に昇温し、36%塩酸7.4gを加えて酸析し0℃まで冷却して析出した結晶を濾別し、水20mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、3-アミノ-2-メチル安息香酸の粗結晶9.6gを得た。高速液体クロマトグラフ分析した結果、3-アミノ-2-メチル安息香酸含量97.2%、5-アミノ-2-メチル安息香酸含量2.8%であった。実施例5の仕込み量より、3-アミノ-2-メチル安息香酸回収率93.3%、5-アミノ-2-メチル安息香酸回収率2.7%であった。水35.0gに上で得られた3-アミノ-2-メチル安息香酸の粗結晶9.0gを攪拌下に加え、80℃で1時熱水抽出し、ついで5℃まで冷却し析出した結晶を濾別し、水10mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、3-アミノ-2-メチル安息香酸8.7g(回収率99.5%)を得た。結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、この3-アミノ-2-メチル安息香酸の純度は99.6%であることが分かった。

## 【0026】実施例7

水220.0gに攪拌下、水酸化カリウム28.8g、2-クロルニコチン酸29.7g、6-クロルニコチン酸51.0gを加え溶解した。この溶液を60℃に昇温し、36%塩酸31.5gを加え析出した結晶を20℃で濾別し、水50mlで洗浄し、得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、6-クロルニコチン酸45.7g(回収率89.6%)を得た。得られた結晶を高速液体クロマ

トグラフ分析した結果、6-クロルニコチン酸の純度は99.6%であった。

#### 【0027】実施例8

実施例7の母液を攪拌下60℃に昇温し、36%塩酸19.5gを加えpH2.0とし、析出した結晶を10℃で濾別し、水40mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、2-クロルニコチン酸の粗結晶34.0gを得た。高速液体クロマトグラフ分析した結果、2-クロルニコチン酸含量85.9%、6-クロルニコチン酸含量14.1%であった。実施例7の仕込み量より、2-クロルニコチン酸回収率98.3%、6-クロルニコチン酸回収率9.4%であった。イソプロピルアルコール134.0gに水30.8g、上で得られた2-クロルニコチン酸の粗結晶30.8gを攪拌下に加え、65℃まで昇温させて結晶を溶解させた。ついで5℃まで冷却し析出した結晶を濾別し、80% (w/w) イソプロピルアルコール水20mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、2-クロルニコチン酸20.4g (回収率 77.1%)を得た。結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、この2-クロルニコチン酸純度は99.7%であることが分かった。

#### 【0028】実施例9

水148.6gに攪拌下、3-ニトロ-2-メチル安息香酸9.0g、5-ニトロ-2-メチル安息香酸13.0g、水酸化カリウム6.9gを加え80℃に昇温して溶解した。80℃で酢酸4.8gを加え、徐々に冷却すると70℃で結晶が析出してきた。さらに冷却晶析し0℃\*

\*で1時間熟成後、析出した結晶を濾過し、水10mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、5-ニトロ-2-メチル安息香酸の結晶10.8g (回収率 83.1%)を得た。結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、この5-ニトロ-2-メチル安息香酸は純度99.0%であることが分かった。

#### 【0029】実施例10

実施例9の母液を攪拌下60℃に昇温し、36%塩酸4.6gを加えて酸析し0℃まで冷却して析出した結晶を濾別し、水10mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、3-ニトロ-2-メチル安息香酸の粗結晶11.1gを得た。高速液体クロマトグラフ分析した結果、3-ニトロ-2-メチル安息香酸含量81.1%、5-ニトロ-2-メチル安息香酸含量18.9%であった。実施例3の仕込み量より、3-ニトロ-2-メチル安息香酸回収率100%、5-ニトロ-2-メチル安息香酸回収率16.1%であった。水40.0gにメチルアルコール30.0g、上で得られた3-ニトロ-2-メチル安息香酸の粗結晶10.0gを攪拌下に加え、60℃まで昇温させて結晶を溶解させた。ついで10℃まで冷却し析出した結晶を濾別し、40% (w/w) メチルアルコール水10mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、3-ニトロ-2-メチル安息香酸6.8g (回収率 83.8%)を得た。結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、この3-ニトロ-2-メチル安息香酸の純度は99.7%であることが分かった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テーマコード (参考)

C 07 C 229/54

C 07 C 229/54

229/56

229/56

C 07 D 213/80

C 07 D 213/80

213/803

213/803